

**Y.S. Derbak, E.Y. Archiy, Y.I. Ihnatko,  
I.M.Petryk, V.M. Balaba**

**Summary.** *The work presents the results of examination and treatment of 88 patients with coronary artery disease with intestinal dysbiosis. Prior to the treatment in all patients was marked the disbalance of cytokine component of the immune system. After a comprehensive treatment with dufalak on the background of normalization of bowel function, was marked significant downward trend in the level of pro-inflammatory and increasing of anti-inflammatory interleukins. Concentration of IL-1a remained elevated in both groups of patients. Correction of the intestinal dysbiosis in patients with coronary artery disease reduces the expression of endogenous intoxication, eliminates imbalance of cytokine profile, and can help to reduce the number of cardiac accidents.*

**Key words:** *dufalak, intestinal dysbiosis, cytokine link of the immune system, ischemic heart disease*

УДК 616.36-002.2:616.379-008.64:612.123

## **ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

**М.А. Дербак, Л.Т. Сіксай, Й.І. Пічкарь,  
О.М. Крафчик, Н.І. Брич, О.Ю. Кочмарь**

**Резюме.** *У роботі наведено результати обстежень 234 хворих, серед яких: 55 хворих на хронічний гепатит С, 54 – на цукровий діабет 2 типу та 125 – на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу. У всіх хворих досліджено показники ліпідного обміну з метою вивчення можливості призначення протівірусної терапії та прогнозування її ефективності. В результаті отриманих даних встановлено, що всі обстежувані хворі мали дисліпідемію з найбільш серйозними порушеннями у групі хворих на цукровий діабет 2 типу без вірусу гепатиту С. Особливістю ліпідного профілю хворих на хронічний гепатит С поєднаний із цукровим діабетом 2 типу є мени виражене підвищення концентрації тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, а ніж у хворих тільки з цукровим діабетом, що може бути зумовлено зниженням синтетичної функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів.*

**Ключові слова:** *ліпідний обмін, дисліпідемія, цукровий діабет 2 типу, хронічний гепатит С*

На сьогоднішній день основою лікування хворих з хронічним гепатитом С (ХГС) є етіотропна протівірусна терапія (ПВТ) інтерфероном і рибавірином. Використання пегільованих інтерферонів і рибавірину дозволяє досягти успіху

у 70–80% випадків при 2-му і 3-му генотипі та до 50% осіб з 1-м генотипом вірусу [3, 4, 5]. Недоліками протівірусної терапії є розвиток важких побічних ефектів (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, аутоімунні реакції, депресія), що змушує у частини пацієнтів припинити ПВТ. Висока вартість та довготривалість терапії зменшують прихильність пацієнтів до лікування. Крім того, ПВТ має велику кількість протипоказів. Певні надії покладають на нові препарати – теларивірі і боципривірі. Передбачається, що включення в схему інгібітору протеаз – теларивіра, поряд з інтерфероном і рибавірином, підвищить ефективність ПВТ на 20%. Однак, таке рішення проблеми підвищує вартість лікування та кількість побічних реакцій.

Відомо, що одними із предикторів невдач при проведенні ПВТ у хворих на ХГС є інсулінорезистентність та цукровий діабет 2 типу (ЦД) [11]. Так, дослідження, проведені А. Andriulli та співавт. і J. Fellay і співавт., свідчать про високу ймовірність невдач (у 3,8 рази вище) при проведенні ПВТ у хворих на ХГС з метаболічним синдромом, а ніж без нього [6,8]. Незважаючи на існування стандартів лікування ХГС та не дивлячись на значні досягнення у лікуванні, результативність такої терапії далека від бажаної, так як залишаються хворі, які не відповідають на стандартну протівірусну терапію.

Тому, актуальним залишається пошук шляхів підвищення ефективності лікування ХГС та нових схем терапії, які би впливали на різні ланки патогенезу поєднаної патології. Тривають дослідження, присвячені вивченню показів до призначення ПВТ, прогнозу її ефективності. Висока вартість лікування, його тривалість, серйозні побічні ефекти, незручності для пацієнта, пов'язані з погіршенням якості життя в період проведення терапії, визначають актуальність досліджень, спрямованих на виявлення ознак, що дозволяють передбачити ефективність лікування.

Серед предикторів неефективності терапії в різних дослідженнях згадуються 16 генотип і висока концентрація вірусу в крові, наявність вираженого фіброзу печінки, ожиріння [2, 9, 10]. За результатами деяких дослідників у багатьох хворих на ХГС спостерігаються порушення ліпідного обміну, які можуть зменшувати ефективність ПВТ. Розвитку й прискореному прогресуванню фіброзу, крім HCV-інфекції, можуть сприяти ряд інших факторів. Серед них метаболічний синдром та неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) [2, 9, 10]. У випадку одночасного виявлення у пацієнта ХГС і жирової дистрофії печінки виникає питання: чи є жирова дистрофія у цього хворого проявом хронічної HCV-інфекції або мають місце два самостійні захворювання? НЖХП, як відомо, часто асоціюється з ожирінням та інсулінорезистентністю і є наслідком порушень метаболізму ліпідів. НЖХП нерідко зустрічається серед дорослого населення, що зумовлено великою поширеністю ожиріння та ЦД 2 типу у популяції.

Захворюваність на ЦД невпинно зростає. Щорічне збільшення таких хворих у світі становить від 3,6 до 5 млн осіб. За даними Міжнародної федерації діабету на цю хворобу страждають близько 250 млн осіб, а до 2030 року на тлі урбанізації та збільшення середньої тривалості життя очікується збільшення кількості хворих до 380 млн, з яких більше як 90% буде припадати на ЦД 2 типу [1]. Це означає, що у найближчі роки очікується і збільшення частоти випадків поєднання інсулінорезистентності із ХГС. А тому питання прогнозування ефективності противірусної терапії у хворих на ХГС з поєднаною патологією, на сьогоднішній день залишається актуальним.

**Мета роботи.** Оцінити зміни показників ліпідного спектру, у тому числі аполі-попротеїнів (Апо-А, Апо-В) сироватки крові, у хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з цукровим діабетом з метою прогнозування ефективності противірусної терапії.

### Матеріали та методи

У дослідження включено 234 хворих, що проходили лікування у ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака протягом 2010–2012 рр. та лікарні СМЗ УМВС в Закарпатській області. Вік хворих складав від 18 до 70 років. Чоловіків було 53,4% (125) та жінок 45,6% (109). У 80,7% (189) хворих спостерігалось вісцеральне ожиріння. Так, індекс маси тіла (ІМТ) 25–29 кг/м<sup>2</sup>, тобто надлишкову вагу, мали 66,6% (126) хворих, ожиріння 1 ступеня з ІМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup> – 27,5% (52) пацієнт, ожиріння 2 ступеня з ІМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup> – 4,8% (9) осіб, та ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння 3 ступеня, 1,05% (2) хворих. На пероральних цукрознижуючих засобах (ПЦЗ) знаходились 57,7% (135) осіб, ПЦЗ з інсулінотерапією отримували 23,9% (56) хворий та тільки на інсулінотерапії – 18,4% (43) чоловік.

Діагноз ХГС встановлювали на основі проведених обстежень згідно протоколів надання медичної допомоги. Для підтвердження вірусної етіології ХГС усім хворим проводили визначення маркерів вірусних гепатитів В і С у сироватці крові методом ІФА та РНК HCV з наступним вірусним навантаженням методом ПЛР у режимі реального часу. Усі хворі мали 1 генотип HCV і вірусне навантаження  $4 \times 10^5$ – $6 \times 10^5$  МО/мл. Ураження печінки оцінювалось з наступними показниками: активність аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартаттрансаминази (АсАТ), гама-глутамілтранспептидази (ГТПП), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові білірубину, протромбіновий час, альбумін, гамаглобуліни, загальний аналіз крові. Також проводили визначення вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), аполіпопротеїну А (АпоА) та аполіпопротеїну В (АпоВ), глюкози у сироватці крові натщесерце (ГКН), глікозильованого гемоглобіну

(HbA<sub>1c</sub>, %) та С-пептиду. Як відомо, аполіпопротеїн А (АпоА) – головний компонент білка ЛПВЩ, а аполіпопротеїн В (АпоВ) – білка ЛПНЩ та хіломікронів. Усім хворим проведена фіброгастродуоденоскопія та ультразвукове дослідження органів (УЗД) черевної порожнини. Для встановлення ступеня фіброзу та активності запального процесу використовували неінвазивні серологічні тести Фібротест – Актітест або метод непрямой еластометрії печінки за допомогою діагностичного приладу виробництва Франція – Фіброскан 502 F01261 датчик М 7 70129 (Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня). Ступінь фіброзу за шкалою METAVIR у всіх хворих була F<sub>2</sub>-F<sub>3</sub>.

### Результати дослідження та їх обговорення

Усі хворі були розділені на 3 групи: 1-а група – 55 хворих з ХГС, 2-а група – 54 хворих з ЦД 2 типу, 3-я група – 125 хворих з ХГС+ЦД 2 типу. У пацієнтів усіх трьох груп порівняння спостерігалися зміни біохімічних показників у вигляді підвищення рівня активності АлАт, АсАт, ЩФ, ГГТП, тимолової проби. Більш вираженими зміни були у хворих з ЦД (групи 2 і 3). Серед хворих на ХГС у поєднанні з ЦД активність АлАт <1,5 норм відзначена тільки в 14,4% (18) осіб, а в 59,2% (74) підвищення перебувало в діапазоні 1,5–3 норм і в 26,4% (33) у діапазоні 3–5 норм. Для АсАт картина виявилася аналогічною при трохи меншій активності даної амінотрансферази у обстежених, співвідношення АлАт/АсАт не перевищувало 2 у всіх хворих.

Оцінка основних показників ліпідного обміну за результатами біохімічного аналізу крові у різних групах хворих виявила наступні характерні особливості: зміни метаболізму у вигляді підвищення концентрації загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів спостерігалися у пацієнтів усіх трьох груп порівняння. Більш виражені вони виявилися у хворих тільки з ЦД.

Ліпідний спектр сироватки крові у хворих на ХГС поєднаний з ЦД характеризується збільшенням змісту ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, зниженням концентрації ХС ЛПВЩ, підвищенням коефіцієнту атерогенності. Зниження концентрації Апо А (1,02±0,02 г/л) і підвищення концентрації Апо В (1,35±0,03 г/л) є раннім критерієм порушення ліпідного профілю. Виразність порушень ліпідного обміну корелює з показниками активності трансаміназ. Так, більш виражена дисліпідемія, як по фракціях холестерину (ЛПВЩ і ЛПНЩ) і тригліцеридам, так і по аполіпопротеїнам, у першу чергу Апо-В, зареєстрована у хворих на ХГС із ЦД, які мали підвищений рівень АлАт у діапазоні 3–5 норм.

Особливістю ліпідного профілю сироватки крові хворих на ХГС із ЦД є менш виражене підвищення концентрації тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ, а ніж у хворих тільки з ЦД, що може бути зумовлено зниженням синтетичної функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів. Також, зав-

дяки застосуванню нових лабораторних технологій доведено, що ліпідні структури відіграють важливу роль у морфогенезі віріону, і «складання» HCV здійснюється в тісному контакті з молекулами ЛПДНЦ [7].

У групі хворих з ЦД зареєстровано достовірно найвищий рівень загального холестерину сироватки крові, що вірогідно відрізняється від обстежених усіх інших груп. Концентрація загального холестерину перевищила референтні значення норми більше ніж у 80% хворих, у той час як в інших групах аналогічні зміни спостерігалися не більше ніж в 10% випадків.

Рівень Апо-А в сироватці крові хворих на ХГС без ЦД статистично не відрізнявся від групи контролю, у той час як в обох групах хворих із ЦД (без HCV інфекції та на її тлі) концентрація Апо-А виявилася достовірно зниженою, а концентрація Апо-В, навпаки, підвищеною. У хворих на ХГС без ЦД концентрація Апо-В статистично не відрізнялася від показників здорових людей, а у хворих з ЦД незалежно від наявності або відсутності ХГС, концентрація Апо-В виявилася на третину вище. Характерною особливістю ліпідного профілю в представлених групах виявилось те, що найбільш серйозні порушення виявлені у хворих на ЦД без ХГС.

### Висновки

1. Особливістю ліпідного профілю сироватки крові хворих на ХГС із ЦД є менш виражене підвищення концентрації тригліцеридів і холестерину ЛПНЦ, а ніж у хворих тільки з ЦД, що може бути зумовлено зниженням синтетичної функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів.

2. Отримані дані дають змогу обґрунтувати нові підходи до етіопатогенетичної терапії ХГС у хворих з поєднаною патологією та підвищити її ефективність.

### Література

1. Дедов И.И. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // *Consillium medicum*. – 2009. – Т. 11, № 12. – С. 5.
2. Майер К. Гепатит и последствия гепатита: [Практ. рук.]: [Пер. с нем.] [2-е изд., перераб. и доп.] / К. Майер. – М.: Гэотар Медицина, 2004. – 720 с.
3. Подымова С. Д. Болезни печени: [Руководство для врачей]. – [4-е изд., перераб. и доп.] / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
4. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: [монография] / С.В. Федорченко. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
5. Харченко Н.В. Гастроэнтерология / Н.В. Харченко, О.Я. Бабак. — К.: Друкар, 2007. — 720 с.
6. Andriulli A. Meta-analysis: the out come of antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 patients with chronic hepatitis / A. Andriulli, A. Mangia, A. Iacobellis [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 22. – P. 397–404.
7. Bartenschlager R. New insights the hepatitis C virus replication cycle. / R. Bartenschlager // *Monothematic conference: Immune Mediated Liver Injury*. – Hamburg, Germany, December 4–6, 2008.

8. Fellay J. PPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / J. Fellay, A.J. Thompson, D. Ge [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 405–408.
9. Fujie H. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis / H. Fujie, H. Yotsuyanagi, K. Moryia [et al.] // J. Med. Virol. – 1999. – Vol. 59. – № 2. – P. 141–145.
10. Kleiner D. Steatosis and steatohepatitis in patients with chronic hepatitis C / D. Kleiner, M. Ghany, E. Doo [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – № 4. – P. 411.
11. Manns M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. Mchutchison, S.C. Gordon [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.

## ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.А. Дербак, Л.Т. Сиксай, Й.И. Пичкарь,  
О.М. Крафчик, Н.И. Брнч, О.Ю. Кочмарь

**Резюме.** В работе представлены результаты обследований 234 больных, из которых: 55 больных хроническим гепатитом С, 54 – сахарным диабетом 2 типа и 125 – хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. У всех больных изучено показатели липидного обмена с целью определения возможности проведения противовирусной терапии и прогнозирование ее эффективности. В результате полученных данных установлено, что все обследуемые больные имели дислипидемию с наиболее серьезными нарушениями в группе больных с сахарным диабетом 2 типа без вируса гепатита С. Особенностью липидного профиля больных с хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа есть менее выраженное повышение концентрации триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, чем у больных только с сахарным диабетом, что может быть обусловлено снижением синтетической функции печени в результате цитолиза гепатоцитов.

**Ключевые слова:** липидный обмен, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, хронический гепатит С

## FEATURES OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN COBINATION WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

М.А. Derbak, L.T. Siksai, Y.I. Pichkar,  
O.M. Krafchyk, N.I. Brych, O.Y. Kochmar

**Summary.** The work presents the results of surveys of 234 patients, including 55 patients with chronic hepatitis C, 54 – with diabetes mellitus type 2 and 125 – with chronic hepatitis C combined with diabetes type 2. In all patients was examined the lipid metabolism to study a possible appointment of antiviral therapy and prediction of its performance. As a result, was found that all of surveyed patients had dyslipidemia with the most serious disorders in group of patients with diabetes type 2 without hepatitis C virus. The peculiarity of lipid profile of patients with chronic hepatitis C combined with diabetes type 2 is less expressed increase-ment of the concentration of triglycerides and lipoproteids and cholesterol of low and very low density, rather than in patients only with diabetes, which may be caused by decreased synthetic function of the liver as a result of hepatic cytolysis.

**Key words:** lipid metabolism, dyslipidemia, type 2 diabetes, chronic hepatitis C